**Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster (Westf.)**
Direktor: Prof. Dr. Lendle.

# Das Zusammenwirken von Adalin, Abasin und Bromural mit einigen Antipyretika bei Narkoseversuchen

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von
Ingeborg Meyer
aus Brakel
Kr. Höxter.

1937

Druckausführung: P. A. Sanz, Altona (Westf.)

Dekan: Prof. Dr. Mayr.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Prof. Dr. Lendle.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0057

Arzneimittelkombinationen, die schon in der alten Medizin beliebt waren, haben in vielen Fällen sich als günstig erwiesen. Und zwar liegt der Grund darin, daß sich nach Bürgi[1]) in diesen Arzneigemischen die einzelnen Pharmaka, wenn sie die gleichen Angriffspunkte haben, in ihren Wirkungen addieren, bei verschiedenen Angriffspunkten aber potenzieren können. Natürlich gilt diese Regel, von der Bürgi[2]) selbst sagt, daß sie nur eine Richtlinie darstelle, die auch durchkreuzt werden könne, nicht unbedingt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Schlafmittel der Harnstoffreihe, nämlich Adalin, Abasin und Bromural in Kombination mit den Antipyretika Phenacetin, Chinin und Aspirin auf ihre narkotischen Wirkungsbedingungen geprüft.

Schon seit vielen Jahren werden die Kombinationen von Schlafmitteln und Antipyretika nach zwei Seiten hin ausgenutzt. Einmal versucht man durch die narkotische Komponente der Antipyretika die Schlafmittelwirkung synergistisch zu steigern, was Lomonosoff[3]) und Herzenberg[4]) unter Bürgi in ihren Versuchen beweisen konnten. Auf der gleichen Grundlage beruht von Noorden's[5]) Somnacetin, das sich aus Veronal-Natrium 0,3 und Codein 0,025 und Phenacetin 0,25 zusammensetzt, und von dem er feststellte, daß es annähernd die gleiche schlaferzeugende Wirkung habe wie Veronal 0,6 ohne Zusatz.

Später stellte Steinmetzer[6]) fest, daß Kombinationen von Antipyrin, Chinin und Pyramidon in geeigneten Dosen mit Paraldehyd, Chloralhydrat und Veronal-Natrium eine verstärkte Wirkung im Sinne der Bürgi'schen Regel ergeben, und zwar wurden in manchen Fällen durch den antipyretischen Zusatz unwirksame Schlafmitteldosen zu wirksamen.

Käer und Loewe[7]) bestätigen dies in ihren Versuchen zum Teil nicht, dagegen beobachten sie einen Antagonismus in der tödlichen Wirkung der verschiedenen Komponenten

Sture Nyborg[8]) berichtet über eine deutliche Steigerung des Bromuraleffektes durch Pyramidonzusatz, und Strangmeier[9]) konnte dasselbe in seinen Versuchen mit Adalin und Abasin feststellen.

Dieses ist die eine Möglichkeit in therapeutischer Hinsicht, die die Kombination von Schlafmitteln und Analgetika bietet. Die andere besteht nun darin, gerade umgekehrt, die hypnotische Wirkung der Schlafmittel zurückzudrängen, aber die analgetische Wirkung der Antipyretika durch sie zu steigern. Den Versuch, solche Effekte nachzuweisen, machte wohl als erster Starkenstein[10]). Er empfahl das Veramon, bestehend aus zwei Molekülen Pyramidon und einem Molekül Veronal, als vorzügliches schmerzstillendes Mittel, in dem neben dem wechselseitigen Antagonismus, der in der geringeren Toxizität zum Ausdruck kommt, auch ein Synergismus hinsichtlich der analgetischen Wirkung beider Komponenten vorhanden ist. Die analgetische Wirkung des Pyramidons wird durch die gleichartige Wirkung eines Hypnotikums der Alkoholreihe verstärkt, die narkotische Wirkung des Veronals wird durch Pyramidon antagonistisch beeinflußt.

Pohle und Mitarbeiter[11]) stellen fest, daß Veronalzusatz zu den Antipyretika Aspirin, Phenacetin und Chinin eine Steigerung ihrer analgetischen Wirksamkeit herbeiführt, dagegen tritt in den Gemischen mit Pyramidon eine nicht unbeträchtliche Minderung ein. Ebenso verstärkt Urethanzusatz bei Pyramidon, Phenacetin und Aspirin die analgetische Wirkung, schwächt sie aber bei Chinin ab. Sulfonalzusatz führt bei allen drei Antipyretika zu einer Abnahme der analgetischen Wirksamkeit, am wenigsten tritt dieser Antagonismus bei Chinin hervor, am meisten bei Phenacetin. Brinkmann[12]) konnte für die Kombination von Veronal und Pyramidon in bestimmten Verhältnissen eine Potenzierung der schmerzstillenden Wirkung feststellen. Stolle[13]) fand eine deutliche Verstärkung der analgetischen Wirkung des Pyrasulfs (einer Komplexverbindung des Pyramidons) durch Zugabe einer an sich nicht schmerzstillenden Somnacetinmenge.

Zeppenfeld[14]) untersuchte Gemische von Luminal, Veronal und Pernocton mit Antipyrin bezw. Aspirin. Er fand bei keiner der Mischungen eine bessere analgetische Wirkung, außer der Kombination mit Veronal.

Niggeschmidt[15]) hatte bei Kombination von Luminal, Novonal, Adalin, Neodorm und Abasin mit Pyramidon bessere Ergebnisse. Während sich Luminal und Pyramidon antagoni-

stisch verhalten und Novonalzusatz auf die Pyramidonwirkung ohne Einfluß bleibt, führt Adalinzusatz eine Wirkung herbei, die sich ungefähr aus der Summe der Einzelwirkungen zusammensetzt. Neodorm und besonders Abasin potenzieren die analgetische Wirkung des Pyramidons. Freund[16]) berichtet über Kombinationen von Adalin und Aspirin, wo ein gegenseitiger Antagonismus hinsichtlich der Schmerzstillung beobachtet wurde.

Die große Verschiedenheit des Erfolges der Kombinationen von Schlafmitteln und Antipyretika hängt, wie man aus diesen Beispielen erkennen kann, erstens von der Wahl der einzelnen Komponenten ab, die sich mehr oder minder günstig zusammen auswirken, dann spielt aber, worauf Steinmetzer[17]) mit Nachdruck hinweist, das Verhältnis in der Gabengröße der einzelnen Komponenten zueinander eine große Rolle. Man kann nicht immer bei Hinzufügen einer beliebigen Dosis eines Antipyretikums zu einem Schlafmittel eine Schlafverstärkung erwarten. Die wirksamste Schlafverstärkung liegt bei einer bestimmten Antipyretikumgabe, bei einer weiteren Erhöhung dieses Zusatzes kann die Schlafwirkung sinken. Ich fand dies bei meinen Versuchen voll und ganz bestätigt. Ich nehme an, daß es fast für alle Kombinationen ein optimales Mischungsverhältnis gibt. Soll das neue Mittel schlafbringend wirken, so muß darin die Schlafmitteldosis selbstverständlich größer sein als die Antipyretikumzugabe, soll es analgetische Eigenschaften haben, so wird die Antipyretikumdosis größer sein müssen als die Schlafmittelgabe. Ähnliches sagt Bürgi[18]), nämlich, daß sich die narkotischen Eigenschaften der meisten Antipyretika durch ein Schlafmittel steigern lassen, und daß der Antagonismus nur bei der Wahl therapeutisch unmöglicher — teilweise — zu beobachten ist.

Im Übrigen muß es bei den Arzneimittelkombinationen, die nach Starkenstein[19]) den Zweck verfolgen, „einerseits die gewollte Hauptwirkung eines Arzneimittels durch Kombination mit geeigneten „Adjuvantien" zu verstärken andererseits Nebenwirkungen in den Hintergrund zu drängen bezw ganz zu beseitigen", genügen, wenn die Kombination rationell ist und nach einer oder mehreren Richtungen hin gegenüber den einzelnen Komponenten Vorteile bei ihrer therapeutischen Anwendung besitzt[20]).

Ich habe in der vorliegenden Arbeit verzichtet, über die analgetischen Eigenschaften der einzelnen Schlafmittel und die Stärke der Antipyretika zu berichten. Ich verweise auf die ausführlichen Besprechungen Freund's[16]) in seiner Arbeit

„Zur Pharmakologie der Schmerzstillung". Ich will hier nur die Untersuchungen Krull's[21]) anführen, soweit sie die Komponenten meiner Mischung betreffen. Er stellte fest, daß am Menschen die analgetische Wirkung von Adalin 0,5 fast der von Pyramidon 0,3, das als gutes Analgetikum bekannt ist, gleichsteht. Abasin 0,25, das als leichtes Beruhigungsmittel in den Handel kommt, weist zwar eine deutliche, aber nur geringfügige Wirkung auf. Eintritt und Ende der Wirkung liegen zeitlich nur kurz auseinander. Bromural, das in zwei Tabletten zu je 0.3 gegeben wurde, zeigte eine gute Wirkung, die aber die des Adalin 0,5 nicht erreichte. Was die Antipyretika anbetrifft, so stellte Strohschneider[22]) fest, daß Aspirin 1,0 stärker und nachhaltig schmerzstillend wirkt, während beim Phenacetin die analgetische Wirkung und Wirkungsdauer am geringsten ist. Heinroth[23]) dagegen fand beim Phenacetin 0,5 in beachtenswertem Grade analgetische Wirksamkeit, nach Chinin 0,2 beobachtete er keine nennenswerte Wirkung. (Es ist möglich, daß der verschiedene Phenacetinwert durch die unterschiedliche Versuchsmethode bedingt ist.)

Die von mir angewandten Mittel zeigen also in Bezug auf ihre analgetische Wirksamkeit am Menschen folgende Reihenfolge:

| | |
|---|---|
| Adalin 0,5 | Aspirin 1,0 |
| Bromural 0,6 | Phenacetin 1,0 |
| Abasin 0,25 | Chinin 0,2. |

Es war nun interessant, die analgetische Wirksamkeit der Gemische der oben angeführten Mittel zu vergleichen. Freund[16]) stellte fest, daß Adalin und Aspirin sich gegenseitig in ihren schmerzstillenden Wirkungen aufheben. Über die analgetische Wirksamkeit der anderen Mittel liegen zur Zeit noch keine Untersuchungen vor.

Es war nun Aufgabe dieser Untersuchungen, festzustellen, wie sich die gleichen Phatmaka als Schlafmittel bezw. die Schlafwirkung verstärkende Zusätze verhalten.

## Versuchsanordnung.

Da im Tierversuch keine echte Schlafwirkung zu prüfen ist, wurde die narkotische Wirksamkeit festgestellt.

Ich bin in der vorliegenden Arbeit bei der Anordnung der Versuche im wesentlichen wie Butz[24]) vorgegangen. Die Kaninchen, die im Durchschnitt 2,5 kg wogen, bekamen Gaben

der einzelnen Mittel in g pro kg Körpergewicht, aufgeschwemmt in 20% Gummi-arabicum-Lösung mit der Schlundsonde. Die Beurteilung der Narkose-Tiefe geschah in Anlehnung an das Girndt'sche[25]) Schema, wobei mehrere Stadien unterschieden wurden.

Stadium I: Ataktische Bewegungen des Versuchstieres ohne ausgesprochene Lähmungen.

Stadium II: Deutliche Lähmung der hinteren Extremität, Seitenlage des Hinterkörpers, Aufgeben derselben nur auf starke Reize hin.

Stadium III: Mit Ausnahme des Kopfes völlige Seitenlage des Tieres. Auf Reize hin kein Aufrichten mehr.

Stadium IV: Völlige Seitenlage des Tieres mit Aufhebung aller Körperstellregulationen, jedoch Reaktion auf Schmerzreize.

Wie bei Strangmeier[9]) wurden die Stadien 1 bis 3 und 3 bis 4 zusammengefaßt.

Die Schlafmittelgaben wurden allein und in Kombination mit den Antipyretika gegeben, Versuche mit den einfachen Schlafmittelgaben lagen zum Teil aus früheren Versuchen im hiesigen Institut, die mit der gleichen Versuchsordnung ausgeführt wurden, vor.

Die Atmung der Kaninchen wurde vor und im Versuch kontrolliert. Sie ging in allen Fällen, wo die Tiere in Narkose kamen, herunter; nur bei höheren Chiningaben nahm die Zahl der Atemzüge zu, obwohl die Tiere in das Stadium 3 bis 4 kamen. In den Versuchen mit Abasin-Aspirin und Bromural-Aspirin veränderte sich die Atmung nicht. Ich habe die Zahl der Atemzüge, weil ihnen weiter keine Bedeutung zukommt, nicht in die Tabelle aufgenommen.

Die Anordnung der Tabelle ist folgendermaßen:

In der ersten Spalte findet sich die Gabe des Schlafmittels allein und in Kombination mit den Antipyretika, angegeben in g pro kg Körpergewicht des Kaninchens.

In der zweiten Spalte ist die Anzahl der im Versuch verwandten Tiere angeführt.

In der dritten Spalte sind zahlenmäßig die Tiere angegeben, bei denen keine narkotische Wirkung zu beobachten war.

In der vierten und fünften Spalte steht die Zahl der Tiere, die in das Narkose-Stadium 1 bis 3 bezw. 3 bis 4 kamen.

Tabelle 1.

## Adalin - Phenacetin.

| Gabe pro kg Tier in g | Zahl der Tiere | Keine Narkose | Narkose-Stadium 1–3 | Narkose-Stadium 3–4 | Narkosedauer in Minuten insgesamt | Narkosedauer in Minuten Stadium 3–4 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Adalin 0,3 | 8 | 4 | 4 | — | 210, 210<br>180, 60 | —, —<br>—, — |
| Adalin 0,3 + Phenacetin 0,02 | 4 | — | 4 | — | 180, 180<br>180, 180 | —, —<br>—, — |
| Adalin 0,4 | 3 | — | — | 3 | 300, 180<br>120 | >180, 90<br>100 |
| Adalin 0,4 + Phenacetin 0,05 | 4 | — | 2 | 2 | ca. 240, 300<br>480, 420 | 420, 360<br>—, — |
| Adalin 0,3 + Phenacetin 0,1 | 4 | — | 1 | 3 | 160, 420<br>420, 420 | 60, 30<br>30, — |
| Adalin 0,2 | 4 | 4 | — | — | —, — | —, — |
| Adalin 0,2 + Phenacetin 0,1 | 4 | — | 2 | 2 | 190, 190<br>180, 160 | ca. 90, 90<br>—, — |
| Adalin 0,1 | — | — | — | — | —, — | —, — |
| Adalin 0,1 + Phenacetin 0,2 | 4 | 4 | — | — | —, — | —, — |

In der sechsten und siebenten Spalte finden sich die Zeitangaben der gesamten Narkosen-Dauer und der des Stadiums 3 bis 4 in Minuten.

Die Kontrollversuche, d. h. die Versuche mit den einfachen Schlafmittelgaben ohne Zusatz, die zum Teil aus früheren Versuchen des hiesigen Instituts — nach der gleichen Versuchsanordnung durchgeführt - vorlagen, wurden teilweise wieder in die einzelnen Tabellen übernommen.

## A. Adalin-Phenacetin.

(Tabelle 1).

Zusatz der Phenacetinmenge von 0,02 pro kg zeigt gegenüber der einfachen Adalingabe von 0,3 ohne Zusatz schon eine Veränderung. Es kommen statt der Hälfte der Tiere alle in Schlaf, aber Schlafdauer und -tiefe nehmen noch nicht zu.

Dagegen wirkt Zusatz von Phenacetin 0,05 zu Adalin 0,4 schon Narkose verlängernd und zum Teil vertiefend, auch insofern, daß die Dauer des Stadium IV zunimmt.

Ein deutlicher Erfolg tritt bei der Kombination von Adalin 0,3 und Phenacetin 0,1 auf. Narkosendauer und -tiefe nehmen zu.

Am besten zeigt sich die Beeinflussung durch den Phenacetinzusatz bei dem Mischungsverhältnis Adalin 0,2 und Phenacetin 0,1. Während Adalin 0,2 allein gegeben bei allen vier Tieren keine Narkose hervorruft, tritt bei Zusatz von Phenacetin eine mehrstündige tiefe Narkose ein.

Dagegen kann die Zugabe von Phenacetin 0,2 die völlig unwirksame Adalingabe 0,1 nicht mehr zu einer narkoseerzeugenden machen.

Es zeigt sich also, daß die narkotische Wirkung des Adalins unter dem Einfluß des Phenacetinzusatzes zunimmt. Schon kleine Zugaben von Phenacetin verbessern die Adalinwirkung. Am günstigsten erweist sich der Zusatz von Phenacetin 0,1.

Antagonistische Wirkungen wurden nicht beobachtet.

## B. Adalin-Chinin.

(Tabelle 2).

Das Mischungsverhältnis von Adalin 0,3 und Chinin 0,1 erweist sich als günstiger als die einfache Adalingabe. Alle Tiere kommen in Narkose und ein Tier sogar in tiefe Narkose. Die Narkosedauer wird nicht verlängert.

Tabelle 2.

**Adalin - Chinin.**

| Gabe pro kg Tier in g | Zahl der Tiere | Keine Narkose | Narkose-Stadium | | Narkosedauer in Minuten | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1–3 | 3–4 | insgesamt | Stadium 3–4 |
| Adalin 0,3 | 8 | 4 | 4 | — | 210, 210<br>180, 60 | —, —<br>—, — |
| Adalin 0,3 + Chinin 0,1 | 2 | — | 1 | 1 | 120, 180 | > 60, — |
| Adalin 0,3 + Chinin 0,2 | 4 | — | 1 | 3 | 390, 480<br>420, 480 | 300, 240<br>240, — |
| Adalin 0,2 | 4 | 4 | — | — | —,— | —, — |
| Adalin 0,2 + Chinin 0,2 | 4 | — | 4 | — | 60, 60<br>60, 60 | —, —<br>—, — |
| Adalin 0,3 + Chinin 0,3 | 4 | — | 4 | — | 360, 360<br>360, 360 | —, —<br>—, — |
| Adalin 0,4 | 3 | — | — | 3 | 300, 180<br>120 | > 180, 90<br>100 |
| Adalin 0,4 + Chinin 0,3 | 4 | — | 4 | — | 270, 300<br>270, 300 | —, —<br>—, — |
| Adalin 0,5 | 3 | — | — | 3 | 360, 390<br>360 | > 180, > 180<br>> 180 |
| Adalin 0,5 + Chinin 0,3 | 2 | — | 2 | — | 60, 60 | —, — |

Deutlicher zeigt sich ein Erfolg bei Zusatz von Chinin 0,2 zur gleichen Adalinmenge. Die Narkosedauer nimmt beträchtlich zu, und bis auf ein Tier kommen alle mehrere Stunden in tiefe Narkose.

Ebenso wie durch Phenacetinzusatz wird die unwirksame Adalindosis 0,2 auch durch Chinin zu einer schlafbringenden. Doch wird die Narkosedauer und -tiefe, die bei der Kombination von Adalin 0,2 und Phenacetin 0,1 auftrat, nicht erreicht.

Zusatz von Chinin 0,3 erweist sich nicht so günstig. Zwar nimmt die Narkosedauer, verglichen mit der bei der einfachen Adalingabe 0,3 beträchtlich zu. Aber während bei Zusatz von Chinin 0.1 und Chinin 0,2 zu der gleichen Adalinmenge das Stadium 3 bis 4 erreicht wurde, kommen die Tiere bei der Zugabe von Chinin 0,3 nicht in tiefen Schlaf.

Bei der Kombination von Adalin 0,4, das, allein gegeben, mehrstündigen tiefen Schlaf hervorruft, mit Chinin 0,3, zeigt sich schon fast ein Antagonismus. Die Narkosedauer nimmt zwar noch etwas zu, aber kein Tier kommt in genügende Narkose.

Noch deutlicher zeigt sich das bei dem Mischungsverhältnis Adalin 0,5 und Chinin 0,3. Kein Tier kommt in das Stadium 3 bis 4, und die Narkosedauer nimmt ganz erheblich ab.

Zusatz von Chinin verstärkt die Adalinwirkung. Als optimal ergibt sich aus den Versuchen eine Zugabe von Chinin 0,2. Höhere Chiningaben zeigen sich als Antagonisten, das tritt um so deutlicher hervor, je größer die Schlafmittelgabe ist.

## C. Adalin-Aspirin.

(Tabelle 3).

Die Kombination von Adalin 0,3 und Aspirin 0,1 erweist sich bezüglich Narkosedauer und -tiefe als günstiger als die einfache Schlafmittelgabe.

Dagegen wirkt der Zusatz von der gleichen Aspirinmenge zu einer höheren Adalingabe von 0.4 nicht gleich. Während Adalin 0,4 bei allen Tieren deutliche Narkose hervorruft, schwächt der Aspirinzusatz sie ab. Kein Tier kommt ins Stadium 3 bis 4. Die Narkosedauer nimmt in geringem Maße zu.

Ebenso wie durch den Phenacetin- bezw. Chininzusatz wird die unwirksame Adalingabe von 0,2 auch durch Aspirinzusatz von 0,2 zu einer narkoseerzeugenden. Die Tiere schlafen 5 Stunden, kommen aber ebenso wie beim Zusatz von Chinin nicht ins Stadium 3 bis 4. Bezüglich der Narkosetiefe wird

Tabelle 3.

**Adalin - Aspirin.**

| Gabe pro kg Tier in g | Zahl der Tiere | Keine Narkose | Narkose-Stadium 1–3 | Narkose-Stadium 3–4 | Narkosedauer in Minuten insgesamt | Narkosedauer in Minuten Stadium 3–4 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Adalin 0,3 | 8 | 4 | 4 | — | 210, 210<br>180, 60 | —, —<br>—, — |
| Adalin 0,3 + Aspirin 0,1 | 4 | — | 3 | 1 | 360, 360<br>60, 480 | 480, —<br>—, — |
| Adalin 0,4 + | 3 | — | — | 3 | 300, 180<br>120 | 180, 90<br>100 |
| Adalin 0,4 + Aspirin 0,1 | 2 | — | 2 | — | 330, 330 | —, — |
| Adalin 0,2 | 4 | 4 | — | — | —, — | —, — |
| Adalin 0,2 + Aspirin 0,2 | 2 | — | 2 | — | 300, 300 | —, — |

also nicht die Wirkung der Kombination Adalin 0,2 – Phenacetin 0,2 erreicht.

Aspirin wirkt ebenso wie Phenacetin und Chinin narkoseverstärkend. Es verlängert vor allen Dingen die Narkose. In der Kombination mit einer höheren Adalingabe wirkt es bezüglich der Narkosetiefe verschlechternd.

## D. Abasin-Phenacetin.

(Tabelle 4).

Zusatz von Phenacetin 0,1 zu Abasin 0,2 wirkt narkoseverlängernd, aber verschlechternd auf die Tiefe.

Tabelle 4.

**Abasin - Phenacetin.**

| Gabe pro kg Tier in g | Zahl der Tiere | Keine Narkose | Narkose-Stadium 1–3 | Narkose-Stadium 3–4 | Narkosedauer in Minuten insgesamt | Narkosedauer in Minuten Stadium 3–4 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Abasin 0,2 | 9 | 3 | 2 | 4 | 120, 120<br>110, 65<br>120, 25 | 45, 60<br>30, 60 |
| Abasin 0,2 + Phenacetin 0,1 | 4 | — | 2 | 2 | 240, 240<br>240, 240 | 15, 20 |
| Abasin 0,2 + Phenacetin 0,2 | 4 | — | 4 | — | 100, 120<br>100, 100 | —, — |
| Abasin 0,3 | 4 | — | 1 | 3 | 360, 360<br>130, 15 | >180, >180<br>120 |
| Abasin 0,3 + Phenacetin 0,2 | 2 | — | 2 | — | 150, 160 | —, — |

Zugabe von Phenacetin 0,2 zur gleichen Abasinmenge zeigt sich als ungünstiger. Die Narkose wird, verglichen mit der bei der einfachen Abasingabe zwar noch verlängert, erreicht aber nicht annähernd die Dauer wie bei der vorigen Kombination, in das Stadium 3 bis 4 kommt kein Tier. Bezüglich der Narkosetiefe wirkt das Phenacetin in dieser Kombination also schon antagonistisch. Ebenso wie bei der Mischung von höheren Adalingaben mit größeren Mengen Aspirin erweist sich auch beim Abasin das Hinzufügen einer größeren Dosis Phenacetin als unbrauchbar.

Zusatz von Phenacetin 0,2 zu der an sich tiefe Narkose erzeugenden Abasingabe von 0.3 schwächt die Narkotikumwirkung bezüglich Länge und Tiefe der Narkose ganz erheblich ab. In diesem Falle verhalten sich das Antipyretikum und das Schlafmittel als Antagonisten.

Tabelle 5.

**Abasin - Chinin.**

| Gabe pro kg Tier in g | Zahl der Tiere | Keine Narkose | Narkose-Stadium | | Narkosedauer in Minuten | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1–3 | 3–4 | insgesamt | Stadium 3–4 |
| Abasin 0,2 | 9 | 3 | 2 | 4 | 120, 120<br>110, 65<br>120, 25 | 45, 60<br>30, 60 |
| Abasin 0,2 + Chinin 0,2 | 4 | — | 4 | — | 360, 360<br>360, 360 | —, —<br>—, — |
| Abasin 0,3 | 4 | — | 1 | 3 | 360, 360<br>130, 15 | >180, >180<br>120 |
| Abasin 0,3 + Chinin 0,3 | 4 | — | — | 4 | 195, 195<br>195, 195 | 30, 30<br>30, 20 |

Phenacetinzusatz zu Abasin wirkt in Bezug auf die Narkosetiefe in allen Fällen verschlechternd. Bezüglich der Narkosedauer erweist sich Phenacetinzusatz in der Gabengröße 0,1 als günstig.

## E. Abasin-Chinin.

(Tabelle 5).

Zusatz von Chinin 0,2 zu Abasin 0,2 verhält sich ähnlich wie Phenacetinzusatz zu Abasin. Die Narkosedauer nimmt beträchtlich zu, aber die Tiefe nimmt in allen Fällen ab.

Das Mischungsverhältnis von Abasin 0,3 und Chinin 0,3 zeigt sich als noch ungünstiger. Der Chininzusatz verschlechert die Abasinwirkung bezüglich der Dauer und Tiefe der Narkose.

Chinin erweist sich in der Mischung mit Abasin in nichts günstiger als der Phenacetinzusatz. In der Dosis 0,2 wirkt es narkoseverlängernd, aber es schwächt die Tiefe ab.

Tabelle 6.

**Abasin - Aspirin.**

| Gabe pro kg Tier in g | Zahl der Tiere | Keine Narkose | Narkose-Stadium | | Narkosedauer in Minuten | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1–3 | 3–4 | insgesamt | Stadium 3–4 |
| Abasin 0,2 | 9 | 3 | 2 | 4 | 120, 120<br>110, 65<br>120, 25 | 45, 60<br>30, 60 |
| Abasin 0,2 + Aspirin 0,1 | 3 | — | 2 | 1 | 90, 90<br>90 | 30, —<br>— |
| Abasin 0,2 + Aspirin 0,2 | 3 | — | 3 | — | 90, 105<br>60 | —, —<br>— |
| Abasin 0,3 | 4 | — | 1 | 3 | 360, 360<br>130, 15 | >180, >180<br>120 |
| Abasin 0,3 + Aspirin 0,2 | 3 | — | 3 | — | 120, 120<br>120 | —, —<br>— |

## F. Abasin-Aspirin.

(Tabelle 6).

Aspirinzusatz von 0,1 zu Abasin 0,2 wirkt in ganz geringem Maße narkoseverlängernd, aber die Tiefe des Schlafes nimmt ab.

Aspirin 0,2 zur selben Schlafmitteldosis zugesetzt, wirkt noch weniger als Aspirin 0,1 auf die Länge des Schlafes, setzt die Narkosetiefe aber so herab, daß kein Tier in das Stadium 3 bis 4 kommt.

Aspirin 0,2 zu Abasin 0,3 zugesetzt, verhält sich schon als Antagonist.

Aspirinzusatz erweist sich zu Abasin als unbrauchbar.

Tabelle 7.

**Bromural - Phenacetin.**

| Gabe pro kg Tier in g | Zahl der Tiere | Keine Narkose | Narkose-Stadium 1–3 | Narkose-Stadium 3–4 | Narkosedauer in Minuten insgesamt | Narkosedauer in Minuten Stadium 3–4 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bromural 0,2 | 3 | — | 3 | — | 120, 90 75 | —, — |
| Bromural 0,2+ Phenacetin 0,1 | 4 | — | 2 | 2 | 120, 120 75, 75 | 20, 20 —, — |
| Bromural 0,3 | 4 | — | — | 4 | 135, 30 45, 25 | 120, 25 20, 40 |
| Bromural 0,3+ Phenacetin 0,1 | 3 | — | — | 3 | 360, 360 150, | 210, 210 50 |
| Bromural 0,3+ Phenacetin 0,2 | 3 | — | 2 | 1 | 240, 240 255 | 30, — |

## G. Bromural-Phenacetin.

(Tabelle 7).

Phenacetin 0,1 verstärkt die Wirkung von Bromural 0,2 bezüglich Schlafdauer und -tiefe vielleicht in geringem Grade.

Deutlicher zeigt sich ein Erfolg des Phenacetinzusatzes in dem Mischungsverhältnis Bromural 0,3 und Phenacetin 0,1. Narkosedauer und -tiefe nehmen zu.

Die Zugabe von Phenacetin 0,2 zur gleichen Bromuralmenge erweist sich als ungünstiger. Die Narkosedauer wie bei der vorigen Kombination wird nicht erreicht, und es kommt nicht einmal zu der Narkosetiefe wie sie bei der einfachen Schlafmittelgabe ohne Zusatz vorhanden war.

Tabelle 8.

**Bromural - Chinin.**

| Gabe pro kg Tier in g | Zahl der Tiere | Keine Narkose | Narkose-Stadium 1–3 | Narkose-Stadium 3–4 | Narkosedauer in Minuten insgesamt | Narkosedauer in Minuten Stadium 3–4 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bromural 0,2 | 3 | — | 3 | — | 120, 90 75 | , — |
| Bromural 0,1 + Chinin 0,1 | 4 | — | 4 | — | 30, 30 120, 180 | —, — —, — |
| Bromural 0,2 + Chinin 0,2 | 3 | — | 3 | — | 120, 120 90 | —, — |

Zusatz von Phenacetin 0,1 verstärkt die Bromuralwirkung. Als optimales Mischungsverhältnis ergibt sich: Bromural 0,3 und Phenacetin 0,1.

## H. Bromural-Chinin.

(Tabelle 8).

Chininzusatz hat auf die Bromuralwirkung keinen Einfluß.

## I. Bromural-Aspirin.

(Tabelle 9).

Aspirin verhält sich zu Bromural als Antagonist. Die Narkosewirkung wird fast ganz aufgehoben. Die Tiere kommen nur einige Minuten in einen schlafähnlichen Zustand.

Tabelle 9.

**Bromural - Aspirin.**

| Gabe pro kg Tier in g | Zahl der Tiere | Keine Narkose | Narkose-Stadium | | Narkosedauer in Minuten | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1–3 | 3–4 | insgesamt | Stadium 3–4 |
| Bromural 0,2 | 3 | — | 3 | — | 120, 90<br>75 | —, —<br>— |
| Bromural 0,2 + Aspirin 0,1 | 3 | 1 | 2 | — | 10, 30<br>—, | —, —<br>— |
| Bromural 0,2 + Aspirin 0,05 | 3 | — | 3 | — | 15, 20<br>10 | —, —<br>— |

## Zusammenfassung.

Es wurden Kombinationsversuche mit Schlafmitteln der Harnstoffreihe, nämlich Adalin, Abasin und Bromural, und drei verschiedenen Antipyretika: Phenacetin, Chinin und Aspirin im Hinblick auf ihr narkotisches Verhalten gemacht, weil praktisch auch die Schlafwirkung neben der analgetischen Wirksamkeit solcher Kombinationen zu beobachten ist. Dabei wurden verschiedene Mischungsverhältnisse geprüft. Da, wie es in den Versuchen dieser Art in vielen Fällen üblich ist, hohe Dosen der Narkotika zur Anwendung kamen, mußten in den Kombinationen auch hohe Dosen der Antipyretika genommen werden.

Als Kombinationseffekt fand sich in einigen Fällen eine mäßige Vertiefung der narkotischen Wirkung, oft eine Verlängerung der Narkose, zum Teil wirkten die hinzugefügten Antipyretika als Antagonisten.

Zusätze von Phenacetin und Chinin zu den oben genannten Schlafmitteln verhielten sich ungefähr gleich, indem sie die narkotische Wirkung verstärken. Aspirinzusatz erwies sich zu

Adalin als narkoseverstärkend, bei Abasin und noch mehr bei Bromural zeigt es sich als Antagonist.

In Kombination mit einem Antipyretikum war Adalin besonders geeignet, dann folgte Bromural. Bemerkenswert ist, daß Adalin und Abasin, die sich nur durch eine Acetylgruppe unterscheiden (Adalin = Bromdiäthylacetyl-Harnstoff und Abasin = Acetylbromdiäthylacethyl-Harnstoff), sich so verschieden verhalten.

Es zeigt sich, daß das am besten schmerzstillende Schlafmittel Adalin sich in der Kombination mit den Antipyretika — natürlich in geeigneter Dosierung — als bestes Schlafmittel bewährt, daß das danach am besten analgetisch wirksame Schlafmittel Bromural auch in der Kombination mit den Antipyretika gute narkotische Eigenschaften zeigt, und daß das analgetisch weniger wirksame der drei Mittel, das Abasin, sich auch als Komponente in der Kombination mit den Antipyretika weniger günstig auswirkt.

Bei den Antipyretika ist es gerade umgekehrt. Das bestwirkende Antipyretikum Aspirin zeigt sich in der Kombination als am ungeeignetsten, und die schwächer analgetischen Mittel Phenacetin und Chinin bewähren sich als schlafmittelverstärkende Zusätze.

Es zeigt sich fast in allen Fällen, wo eine höhere Antipyretikumdosis hinzugefügt wurde, ein Antagonismus. Die Dauer der Narkose wurde zwar meistens verlängert, die Tiefe nahm dagegen oft in beträchtlichem Maße ab; das fiel vor allem beim Hinzufügen größerer Chinindosen auf. Es wurden manchmal sehr hohe, fast toxische Dosen der Antipyretika verwandt. Man könnte in diesen Fällen ihre Wirkung so erklären, daß die Klimationsvorgänge verzögert werden. Brings[26]) und Averbuck[27]) fanden in ihren Versuchen, daß 0,2 g Pyramidon pro kg und 0,4 g Antipyrin pro kg per os die Diurese beim Kaninchen wesentlich beeinträchtigen.

Wahrscheinlich werden durch diese hohen Dosen auch Kreislauf und Stoffwechsel, die für die Klimationsvorgänge von größter Bedeutung sind, geschädigt, was vor allem für die hohen Chinindosen zutreffen dürfte.

Ob diese tierexperimentellen Ergebnisse für den Menschen praktisch verwertbar sind, erscheint wegen der hier geprüften hohen Dosen zweifelhaft.

---

## Schrifttum.


| | |
|---|---|
| 1. Bürgi: | Deutsche Med. Wochenschr. 1926, S. 496. |
| 2. Bürgi: | Deutsche Med. Wochenschr. 1926, S. 1645. |
| 3. Lomonosoff: | Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1911 8, S. 566. |
| 4. Herzenberg: | Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1911 8, S. 576. |
| 5. von Noorden: | Therapie d. Gegenwart 1911, Nr. 6, S. 287. |
| 6. Steinmetzer: | Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 135, S. 198, 1928. |
| 7. Käer u. Loewe: | Ebenda Bd. 127 S. 308, 1928, Bd. 114, S. 313, 347, 1926, Bd. 116, S. 140, 1926. |
| 8. Sture Nyborg: | Svenska Läkartidningen, 1926, Nr. 24. |
| 9. Strangmeier: | Inaugural-Dissertation, Münster, 1935. |
| 10. Starkenstein: | Therap. Halbmonatshefte 1921, Klinische Wochenschrift 1925, Nr. 3, S. 1114, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 165, 1932. |
| 11. Pohle und Mitarbeiter: | Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 162, S. 685, 700, 716, 1931. |
| 12. Brinkmann: | Inaugural-Dissertation, Münster, 1934. |
| 13. Stolle: | Inaugural-Dissertation, Münster, 1934. |
| 14. Zeppenfeld: | Inaugural-Dissertation, Münster, 1935. |
| 15. Niggeschmidt: | Inaugural-Dissertation, Münster, 1935. |
| 16. Freund: | Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 180, 209, 1936. |
| 17. Steinmetzer: | Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 135, 198, 1928. |
| 18. Bürgi: | Deutsche Med. Wochenschr. S. 1645, 1926. |
| 19. Starkenstein: | Klinische Wochenschrift 1925, Nr. 3, S. 114. |
| 20. Straub: | Biochem. Zeitschrift 1913, Bd. 57, S. 156. |
| 21. Krull: | Inaugural-Dissertation, 1935, Münster. |
| 22. Strohschneider: | Inaugural-Dissertation, 1935, Münster. |
| 23. Heinroth; | Arch. f. exp. Path. u. Pharm. B. 116, S. 245, 1926. |
| 24. Butz: | Inaugural-Dissertation, 1936, Münster. |
| 25. Girndt: | Arch. f. exp. Path. u. Pharm. B. 164, S. 118, 1932. |
| 26. Brings: | Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 157, 330, 1931. |
| 27. Averbuck: | Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 162, 515, 1931. |

## Lebenslauf.

Ich, Ingeborg, Sophie, Auguste, Helene Meyer, wurde am 31. Mai 1912 als Tochter des Gerichtsassessors Dr. jur. August Meyer und seiner Ehefrau Helene, geb. Santz, zu Brakel im Kreise Höxter geboren.

Ich besuchte die Vorschule in Essen und Bottrop, danach die Deutsche Oberschule in Gladbeck, wo ich die Reifeprüfung ablegte.

Von Ostern 1931 an studierte ich in Münster Medizin. Im S. S. 1933 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung und am 21. November 1936 die ärztliche Staatsprüfung mit dem Prädikat „gut".

Als Medizinalpraktikantin war ich dann zunächst in Hannover im Stadtkrankenhaus I auf der chirurgischen Abteilung tätig und zwar vom 1. Dezember 1936 bis zum 1. Mai 1937. Dann war ich vier Monate in der Universitäts-Kinderklinik in Münster und danach wieder in Hannover auf derselben chirurgischen Abteilung des Krankenhauses I.

Meine Doktorarbeit stellte ich im W. S. 1935/36 fertig. Die mündliche Doktorprüfung legte ich am 6. Oktober 1937 vor dem Prüfungsausschuß in Münster ab.